

VORTIOKSETIINI

Brintellix 5 mg, 10 mg, 15 mg ja 20 mg
kalvopäällysteiset tabletit,
20 mg/ml tipat, liuos, H. Lundbeck A/S

Vortiooksetiini on masennuslääke, jonka vaikutus välittyy serotonergisen järjestelmän lisäksi myös useiden muiden neurotransmissiojärjestelmien kautta. Lääkettä on tablettien lisäksi saatavissa myös tippoina.

Masennus on yleisin mielialahäiriö, jonka elinikäinen esiintyvyys on noin 15 %. Se uusiutuu jopa 80 %:lla sairastuneista ja kroonistuu 20 %:lla. Masennus on siten merkittävä toiminta- ja työkykyyn vaikuttava sairaus sekä merkittävin itsemurhan vaaratekijä. Usein vain osa tietyllä lääkkeellä hoidetuista potilaista saavuttaa hoitovasteen, jolloin vaihdetaan eri vaikutusmekanismilla toimivaan lääkkeeseen.

Brintellix on aikuisten vaikea-asteisten masennusjaksojen hoitoon tarkoitettu lääke. Aloitusannos on 10 mg ja yksilöllinen hoitoannos 5–20 mg kerran vuorokaudessa. Yli 65-vuotiaiden masennuksen hoidossa riittää 5–10 mg:n vuorokausiannos. Brintellixia on saatavissa myös tippoina; 1 tippa vastaa 1 mg:n annosta vortiooksetiinia.

Tavanomaiset masennuslääkkeiden käyttöön liittyvät luokkavaroitukset koskevat myös vortiooksetiinia. Näitä ovat muun muassa itsetuhoisuus hoidon alkuvaiheessa, mania, alentunut kouristuskynnys ja hyponatremia. Lääkitys voidaan lopettaa kerralla mutta myös vähentämällä annosta 10 mg/viikko mahdollisten poisjättooireiden (päänsärky, lihastensio) välttämiseksi.

Farmakologia

Vortiooksetiinin monikanavainen vaikutus välittyy 5HT₃-reseptorin antagonismin, 5HT_{1B}-reseptorin osittaisen agonismin ja serotoniinin kuljettajaproteiinin (SERT) eston kautta. Lisäksi se on 5HT₇-reseptorin antagonistin ja 5HT_{1A}-reseptorin agonisti. Serotoniinin lisäksi vortiooksetiini vaikuttaa noradrenaliini- ja dopamiinijärjestelmiin sekä lisää histamiinin, glutamaatin ja asetylkoliinin vapautumista.

Vortiooksetiini imeytyy hyvin mutta hitaasti: Biologinen hyötyosuus on 75 %, ja huippupitoisuus saavutetaan 7–11 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika on lähes 3 vuorokautta, joten vakaa tila saavutetaan noin 2 viikossa. Jakaantumistilavuus on suuri. Farmakokinetiikka on lineaarista ja ateriosta riippumatonta.

Vortiooksetiini metaboloituu maksassa pääasiassa CYP2D6:n, vähemmässä määrin CYP3A4/5:n ja CYP2C9:n välityksellä. Päämetaboliitti on inaktiivinen ja erittyy suurimmaksi osaksi virtsaan.

Voimakkaiden CYP2D6:n estäjien (mm. bupropioni) käyttö lisää altistusta vortiooksetiinille kohtalaisesti, noin kaksinkertaiseksi. Vastaavasti yli 2 viikkoa kestävä monen CYP-entsyymin induktorin (mm. rifampisiini) käyttö pienentää altistusta. Annosta voidaan tällöin tarvittaessa muuttaa. CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla altistus kaksinkertaistuu ja voi entisestään kasvaa, jos vortiooksetiinin kanssa samanaikaisesti käytetään CYP3A4/2C9:n estäjiä.

Vortiooksetiinia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjän (MAOI) kanssa eikä kahteen viikkoon MAOI:n käytön lopettamisesta, eikä MAOI:ta saa aloittaa 3 viikkoon vortiooksetiinin käytön lopettamisesta. Yhteiskäyttöä selegiliinin (MAO-B:n estäjä) ja serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa on syytä välttää serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi.

Teho

Vortiooksetiinin tehoa ja turvallisuutta on selvitetty tutkimusohjelmassa, jossa oli mukana yli 6 700 iältään 18–88-vuotiaasta potilasta. Näistä yli 2 700 sai vorti-

oksetiinia lyhytaikaisissa (≤ 12 viikon) masennusta koskevissa tutkimuksissa. Kahdessatoista lumekontrolloidussa 6 tai 8 viikon kaksoissokkotutkimuksessa käytettiin kiinteää annosta ja selvitettiin vortiooksetiinin lyhyen aikavälin tehoa aikuisten masennuksen hoidossa. Näistä tutkimuksista yhdeksässä vortiooksetiini todettiin tehokkaaksi masennuksen hoidossa ainakin yhdessä annosryhmässä: vortiooksetiini oli sitä tehokkaampaa, mitä suurempia annoksia käytettiin.

Lyhytkestoisten tutkimusten perusteella hoitovasteen sai 46–49 % vortiooksetiinia ja 34 % lumetta käyttäneistä. Tämä tarkoittaa, että kun vortiooksetiinilla hoidetaan seitsemää potilasta (number needed to treat, NNT), saadaan yksi hoitovaste enemmän kuin lumeella. 11:tä potilasta hoidettaessa vortiooksetiinilla saavutetaan yksi remissio enemmän. Tulokset ovat samansuuntaisia kuin muillakin masennuksen hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä. Vastaavasti haitan vuoksi vortiooksetiinihoidon keskeyttää yksi potilas 36 hoidetusta (number needed to harm, NNH).

Teho osoitettiin myös 12 viikon vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa käytettiin joustavaa annosta vortiooksetiinia (10 tai 20 mg/vrk) tai agomelatiinia (25 tai 50 mg/vrk) kliinisesti merkittävän masennuksen hoidossa. MADRS-asteikon kokonaispistemäärän paranemisen perusteella vortiooksetiinin vaste oli tilastollisesti merkittävästi agomelatiinia parempi (< 50 %; response rate 70 % vs. 56 %).

Tehon säilyminen osoitettiin relapsin ehkäisyä koskevassa tutkimuksessa, jossa 12 viikon avoimen vortiooksetiinihoitojakson jälkeen remission saavuttaneet potilaat ($n = 400$) satunnaistettiin saamaan joko 5 tai 10 mg/vrk vortiooksetiinia tai lumelääkettä. Heitä tarkkailtiin relapsin varalta 24–64 viikkoa kestäneen kaksoissokkojakson ajan. Vortiooksetiinia saaneiden relapsiriski oli puolet lumelääkettä saaneiden riskistä.

Haittavaikutukset

Vortiooksetiinin turvallisuudesta on kerätty tietoja lyhytkestoisten tutkimusten lisäksi myös enintään 64 viikkoa kestäneistä tutkimuksista. Yleisiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, ruokahaluttomuus, oksentelu, ripuli, ummetus, huimaus, kutina ja poikkeavat unet. Vatsavaivoja esiintyi naisilla yleisemmin kuin miehillä. Melko harvoin ilmoitettiin bruksismia, punoitusta ja yöhikoilua.

Pohdinta

Brintellix edustaa uutta vaihtoehtoa masennuksen akuutin vaiheen hoitoon ja uusiutumisen estoon. Sen vaikutusmekanismi poikkeaa muista kaupan olevista masennuslääkkeistä erityisesti 5HT₃- ja 5HT₇-reseptorisalpausvaikutuksiensa osalta.

Vortiooksetiinilla saattaa olla lisäksi ahdistuneisuutta lievittävää ja kognitiivista suorituskykyä kohentavaa vaikutusta sekä vähemmän seksuaalihaittoja kuin SSRI- tai SNRI-lääkkeillä. Seksuaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli vortiooksetiinia käytettäessä sekä lyhyt- että pitkäaikaistutkimuksissa samaa luokkaa kuin lumelääkettä käytettäessä, mutta suurempia annoksia käytettäessä ne voivat yleistyä.

Vortiooksetiinilla ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä haitallisia vaikutuksia painoon, sydämen sykkeeseen tai verenpaineeseen eikä sydämen johtumiseen eli QT-aikaan. Sillä ei ole merkittävää unettavaa vaikutusta eikä se siten heikennä vireystilaa. ■

Kirjallisuutta

Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014; 68(1): 60–82.

Depressio. Käypä hoito -suositus (päivitetty 11.10.2013). www.kaypahoito.fi.

Brintellix-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 18.12.2013. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information. Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.